

PATCH

Publication number: JP2004083523

Publication date: 2004-03-18

Inventor: TERAHARA TAKAAKI; HAZAMA KAZUNOSUKE;
TOSHIMITSU SHINTA; HIGO SHIGETO

Applicant: HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO

Classification:

- **international:** A61K9/70; A61K31/405; A61K31/4422; A61K31/48;
A61K9/70; A61K31/403; A61K31/4422; A61K31/48;
(IPC1-7): A61K9/70; A61K31/405; A61K31/4422;
A61K31/48; A61K47/06; A61K47/12; A61K47/32

- **european:** A61K9/70E; A61K31/405; A61K31/4422; A61K31/48

Application number: JP20020249440 20020828

Priority number(s): JP20020249440 20020828

Also published as:



EP1541177 (A1)
WO2004019988 (P)
US2005260255 (A)
CN1678351 (A)
AU2003254875 (A)

[Report a data error](#)

Abstract of JP2004083523

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a patch which can achieve transdermal absorbability and preparation physical properties of a drug at a high level.

SOLUTION: This patch is composed of a substrate and a pressure-sensitive adhesive layer which is placed on the substrate and contains a drug and a pressure-sensitive adhesive base material containing styrene/isoprene/styrene block copolymer, a 2-ethylhexyl acrylate/vinyl acetate copolymer, and a basic nitrogen-containing polymer containing basic nitrogen and nontacky at normal temperature.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特願2004-83523

(P2004-83523A)

(43) 公開日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int.Cl.⁷
 A61K 9/70
 A61K 31/405
 A61K 31/4422
 A61K 31/48
 A61K 47/06

F 1
 A61K 9/70 401
 A61K 31/405
 A61K 31/4422
 A61K 31/48
 A61K 47/06

テーマコード(参考)

4C076

4C086

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号
 (22) 出願日

特願2002-249440 (P2002-249440)
 平成14年8月28日 (2002.8.28)

(71) 出願人 000160522
 久光製薬株式会社
 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
 (74) 代理人 100088155
 弁理士 長谷川 芳樹
 (74) 代理人 100107191
 弁理士 長濱 駿明
 (72) 発明者 寺原 幸明
 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号
 久光製薬株式会社筑波研究所内
 (72) 発明者 間 和之助
 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号
 久光製薬株式会社筑波研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 貼付剤

(57) 【要約】

【課題】 薬物の皮膚吸収性と製剤物性との双方を高水準で達成可能な貼付剤を提供すること。

【解決手段】 本発明の貼付剤は、支持体と、該支持体上に配置されており薬物及び粘着基剤が配合された粘着剤層とを備え、粘着基剤が、スチレン-イソプレン-ステレンブロック共重合体と、アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体と、塩基性窒素含有高分子とを含有することを特徴とする。

有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子とを含有することを特徴とする。
 【選択図】 なし

FP05-0011-
00W0-HM
05.3.15
SEARCH REPORT

【特許請求の範囲】

【請求項 1】
支持体と、該支持体上に配置されており薬物及び粘着基剤が配合された粘着剤層とを備え、前記粘着基剤が、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体と、アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体と、塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子とを含有することを特徴とする貼付剤。

【請求項 2】
前記塩基性窒素含有高分子が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる少なくとも 1 種であることを特徴とする、請求項 1 に記載の貼付剤。
10

【請求項 3】
前記薬物の水に対する溶解度が 1 % 以下であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の貼付剤。

【請求項 4】
前記薬物がペルゴリド、メシル酸ペルゴリド、ニフェジピン、ニトレンジピン及びインドメタシンから選ばれる少なくとも 1 種であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

【請求項 5】
前記粘着剤層が有機酸類をさらに含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。
20

【請求項 6】
前記粘着剤層が脂環族飽和炭化水素系粘着付与剤をさらに含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は貼付剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】
従来、薬物の投与法として錠剤、カプセル剤、シロップ剤等を使用する経口投与法が知られているが、近年、貼付剤を用いて薬物を経皮投与する方法が検討されている。貼付剤を用いる方法は、経口投与法による問題点を解消でき、また、投与回数の低減、コンプライアンスの向上、投与及びその中止の容易さ等の利点を有する。そのため、特に患者が老人や小児である場合の有用な薬物投与法として期待されている。
30

【0003】
ところで、正常皮膚の角質層は異物の体内への侵入を防ぐバリア機能を有している。このバリア機能により、従来の貼付剤を用いた場合には配合された薬剤成分が十分に経皮吸収されないことが多い。また、角質層は脂溶性が高いことから、一般に薬物の皮膚透過性は著しく低くなる。
40

【0004】
そこで、経皮投与法における薬物の経皮吸収性を高めるべく、貼付剤に用いる粘着剤の組成等についての検討が進められている。その一環として、アクリル系高分子やゴム系高分子等の高分子材料を粘着基剤に用いた貼付剤が提案されている（特開平 4-266821 号公報、特開平 9-301854 号公報等）。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】
しかししながら、上記従来の貼付剤を用いた場合であっても、薬物の皮膚透過性は不十分となりやすい。また、これら従来の貼付剤において、薬物の経皮吸収性を高めると、粘着剤層の凝集性、粘着性等の製剤物性が損なわれるなど、貼付剤として要求される全ての特性
50

を溝たすことは非常に困難である。

[0006]

【0006】 本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、薬物の皮膚吸収性と製剤物性との双方を高水準で達成可能な貼付剤を提供することを目的とする。

[0 0 0 7]

【発明が解決しようとする課題】
本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、従来の貼付剤に用いられて
いる高分子材料のうちアクリル系高分子の多くは架橋するための反応点としてその分子中
にカルボキシル基 ($-COOH$) や水酸基 ($-OH$) を有するものであり、このようなア
クリル系高分子を用いて薬物の皮膚透過性と製剤物性とを両立することは非常に困難であ
ることを見出した。そして、かかる知見に基づいてさらに研究した結果、スチレン-イソ
ブレンースチレンブロック共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合
体、並びに塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子の3成分を
含有する粘着基剤を用いて貼付剤の粘着剤層を形成することによって上記課題が解決され
ることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0008]

【0008】 すなわち、本発明の貼付剤は、支持体と、該支持体上に配置されており薬物及び粘着基剤が配合された粘着剤層とを備え、粘着基剤が、ステレン-1イソブレン-1-ステレンプロック共重合体と、アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体と、塩基性窒素含有高分子とを含有することを特徴とするものであり常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子とを含有することを特徴とするものである。

[0009]

【0009】
本発明によれば、ステレン-イソブレン-ステレンブロック共重合体と、アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体と、塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子（以下、場合により単に「塩基性窒素含有高分子」という）とを含有する粘着基剤を粘着剤層に配合することで、粘着剤層における薬物の溶解性が十分に高められるので、製剤化を容易に且つ確実に行うことができる。また、薬物を結晶化させることなく過飽和状態まで粘着剤層に含有させることができるために、薬物の皮膚透過性を十分に高めることができる。

$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

【0010】
さらに、本発明の貼付剤により奏される上述の効果は、難水溶性の薬物を用いる場合に一層顕著となる。すなわち、従来の貼付剤においては、難水溶性の薬物を用いると、粘着剤層に含まれる薬物が結晶化して析出し、皮膚透過性の低下や皮膚に対する粘着性の低下が起こりやすかった。これに対して、本発明の貼付剤においては、難水溶性の薬物を用いる場合であっても、当該薬物の粘着剤層に対する溶解性が十分に高水準に維持されるため、当該薬物の結晶が析出する現象を防止し、皮膚透過性と製剤物性との双方を高水準で達成することができる。その結果、薬物の経皮吸収性が高く、長期保存が可能であり、長期間持続的に薬理効果が発揮される貼付剤が実現される。

[0011]

【0011】 なお、本発明でいう「常温で粘着性を有さない」とは、高分子をフィルム状に成形し、そのフィルムを用いてタック試験（球転法、JIS Z 0237）を行ったときに、いずれのボールもフィルム上で止まらないことを意味する。

[0012]

【0012】
本発明においては、塩基性窒素含有高分子が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる少なくとも1種であることを特徴としてもよい。

[8013]

【0013】
また、本発明の貼付剤は、薬物の水に対する溶解度が1%以下であることを特徴としても、從来の貼付剤においてこのような難水溶性の薬物を用いた場合には、薬物の皮膚透通性や皮膚に対する粘着性が不十分となる。これに対して本発明の貼付剤では、水に対する

10

20

30

40

50

量が前記下限値未満であると製剤物性（特に凝集性）が低下する傾向にあり、他方、前記上限値を超えると粘着剤層の他の成分との溶解性が低下して貼付剤の製造が困難となる傾向にある。

【0024】

このようなスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体としては、カリフレックスTR-1101、TR-1107又はカリフレックスTR-1111（商品名、シェル化学（株）製）、JSR5000又はJSR5002（商品名、日本合成ゴム（株）製）、クレクインタック3530、3421又は3570C（商品名、日本ゼオン（株）製）、ソルイトンD-KX401CS又はD-1107CU（商品名、シェル化学（株）製）、ソルプレン428（商品名、フィリップペトロリアム（株）製）等が挙げられる。これらは1種を単独で又は2種以上を組合せて使用することができる。10

【0025】

粘着基剤におけるスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体の含有量は、粘着剤全量を基準として、1～50重量%であることが好ましく、5～25重量%であることがより好ましい。スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体の含有量が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が低下する傾向にあり、他方、前記上限値を超えると貼付剤の粘着力が低下する傾向にある。

【0026】

(B) アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体は、アクリル酸2-エチルヘキシルと酢酸ビニルとを共重合して得られるアクリル系高分子であり、カルボキシル基及び水酸基を実質的に有さないものである。20

【0027】

なお、アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の製造工程において、原料モノマー中にカルボキシル基や水酸基を有するモノマーが不純物として微量存在したり、重合の際に熱劣化などの副反応が起こると、得られるアクリル系高分子中に不純物に由来するカルボキシル基や水酸基が導入される場合がある。本発明では、本発明の貼付剤が有する十分に高い薬物の皮膚透過性と十分に高い製剤物性とを損なわない限りにおいて、不純物の混入や熱劣化等の副反応に由来するカルボキシル基や水酸基が含まれていてもよいが、カルボキシル基や水酸基ができるだけ低減されたアクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体を用いることが好ましい。30

【0028】

アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の粘度平均分子量は、200,000～1,000,000であることが好ましい。アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の粘度平均分子量が前記下限値未満であると製剤物性（特に凝集性）が低下する傾向にあり、他方、前記上限値を超えると粘着剤層に含まれる他の成分との相溶性が低下する傾向にある。

【0029】

粘着基剤におけるアクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の含有量は特に制限されないが、粘着基剤全量を基準として、1～30重量%であることが好ましく、5～15重量%であることがより好ましい。アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の含有量が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると粘着剤層の凝集力が不十分となる傾向にある。40

【0030】

また、粘着基剤における(A)スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体の含有量と(B)アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の含有量との重量比は、1:9～9:1が好ましく、1:1～9:1がより好ましい。高分子(A)、(B)の含有量の重量比が前記範囲内であると、特にペルゴリドやニフェジピン等の難水溶性の薬物を粘着剤層に含有させた場合に、当該薬物の皮膚透過性が著しく向上し、また、非常に高い貼付性が達成可能となる。さらには、両者の含有量の重量比を前記範囲内とする水準の製剤物性が達成可能となる。ことで、粘着剤層に適度な粘着力が付与され、貼付性、皮膚刺激性が改善される。50

【0031】

またさらに、粘着剤層における(A)ステレン-イソブレン-ステレンブロック共重合体の含有量と(B)アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の含有量との合計は、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として、10~50重量%が好ましく、10~30重量%がより好ましい。高分子(A)、(B)の含有量の合計が前記範囲内であると該薬物の皮膚透過性が著しく向上し、また、非常に高水準の製剤物性が達成可能となる。該薬物の皮膚透過性が著しく向上し、また、非常に高水準の製剤物性が達成可能となる。該薬物の皮膚透過性が著しく向上し、また、非常に高水準の製剤物性が達成可能となる。

10

【0032】

(C) 塩基性窒素を含有し常温で粘着性を有さない塩基性窒素含有高分子としては、アミノ基、アミド基、イミノ基、イミド基等の官能基を有する高分子を用いることができる。塩基性窒素含有高分子がアミノ基を有する場合、当該アミノ基は1級、2級、3級のいずれであってもよい。また、アミノ基が2級又は3級である場合、置換アルキル基は鎖状であっても環を形成していてもよい。

【0033】

このような塩基性窒素含有高分子としては、(メタ)アクリル酸ジメチルアミノエチル、(メタ)アクリル酸ジエチルアミノエチル等の(メタ)アクリル酸ジアルキルアミノアルキルやビニルピロリドン等の重合性アミンの単独重合体又はこれら2種以上の共重合体、上記重合性アミンの1種又は2種以上と他の重合可能な单量体との共重合体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等のポリビニルジアルキルアミノアセテート等が挙げられる。

20

【0034】

重合性アミンと重合可能な单量体としては、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸プロピル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸シル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル等が挙げられる。

30

【0035】

上述の塩基性窒素含有高分子の中でも、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体及びポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる少なくとも1種を用いると、薬物の皮膚透過性と製剤物性とをより高水準で両立できるので好ましい。メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体としてはオイドラギットE(商品名、レームタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体としてはA E A(商品名、三社製)等、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートとしてはA E A(商品名、三社製)等の市販品を用いることができる。

40

【0036】

塩基性窒素含有高分子の粘度平均分子量は、100,000~5,000,000であることが好ましく、1,000,000~3,000,000であることがより好ましい。塩基性窒素含有高分子の粘度平均分子量が前記下限値未満であると製剤物性(特に凝集性)が低下する傾向にあり、他方、前記上限値を超えると粘着剤層に含まれる他の成分との相溶性が低下する傾向にある。

【0037】

粘着基剤における塩基性窒素含有高分子の含有量は特に制限されないが、粘着基剤全量を基準として、1~30重量%であることが好ましく、5~20重量%であることがより好ましい。塩基性窒素含有高分子の含有量が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が低下する傾向にあり、他方、前記上限値を超えると粘着剤層の粘着性が低下する傾向にある。

50

[0 0 3 8]

なお、本発明では、薬物の皮膚透過性及び製剤物性を損なわない限り、粘着剤層においてエチレン酢酸ビニル共重合体（EVA、酢酸ビニルの含有量：5～60重量%）等のゴム系高分子をさらに含有してもよい。かかるゴム系高分子の含有量は、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として、0.05～1重量%が好ましい。

[0 0 3 9]

また、本発明の貼付剤においては、粘着剤層に薬物が配合される。ここで、本発明において用いられる薬物としては特に制限されないが、具体的には、催眠・鎮静剤（塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン、フェノバルビタール、アモバルビタール等）、解熱消炎鎮痛剤（酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール、アセトアミノフェン、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、アスピリン、アルクロフェナク、ケトプロフェン、サフルルビプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、ペニタゾシン、インドメタシン、サリチル酸グリコール、アミノピリン、ロキソプロフェン等）、ステロイド系抗炎症剤（ヒドロコルチゾン、ブレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等）、興奮・覚醒剤（ドロコルチゾン、ブレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等）、精神神経用剤（塩酸イミプラン、塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等）、精神神経用剤（塩酸イミプラン、塩酸セルトラリン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン、臭化水ジアゼパム、塩酸セルトラリン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン、臭化水素酸シタロプラム、塩酸フルオキセチン、アルプラゾラム、ハロペリドール、クロミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、アモクサピン、マプロチリン、ミアンセリン、セチチブチリン、トラザドン、ロヘプラミン、ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラフェキシン、塩酸クロルプロマジン、チオリダジン、ジアゼパム、メプロバメート、エチゾラム等）、ホルモン剤（エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、酢酸ノルチステロン、酢酸メテロノン、テストステロン等）、局所麻酔剤（塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸ジブカイン、塩酸プロピトカイン等）、泌尿器官用剤（塩酸オキシブチニン、塩酸タムスロシン、塩酸プロピベリン等）、骨格筋弛緩剤（塩酸チザニジン、塩酸エペリゾン、メシル酸ブリジノール、塩酸スキサメトニウム、等）、生殖器官用剤（塩酸リトドリン、酒石酸メルアドリン）、抗てんかん剤（バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、カルバマゼピン等）、自律神経用剤（塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン、塩化ベタネコール等）、抗パーキンソン病剤（メシル酸ペルゴリド、メシル酸プロモクリプチジン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン、塩酸ロビロール、塩酸タリペキソール、カベルゴリン、ドロキシドバ、ビペリデン、塩酸セレギリジン等）、利尿剤（ヒドロフルメチアジド、フロセミド等）、呼吸促進剤（塩酸ロベリン、マトリプタン、酒石酸エルゴタミン、塩酸フルナリジン、塩酸サイプロヘプタジン等）、抗ヒスタミン剤（フル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸ジモルホラミン、塩酸ナロキソン等）、抗片頭痛剤（メシル酸ジヒドロエルゴタミン、フルフェニラミン、塩酸ジフェニルピラリン、プロメタジン等）、気管支拡張剤（塩酸ジロブテロール、塩酸プロカテロール、硫酸サルブタモール、塩酸クレンブテロール、臭化水素酸フェノテロール、硫酸テルブタリン、硫酸イソプレナリン、フル酸ホルモテロール等）、強心剤（塩酸イソプレナリン、塩酸ドパミン等）、冠血管拡張剤（塩酸ジルチゼム、塩酸ベラパミル、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ニコランジル等）、末梢血管拡張剤（クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等）、禁煙補助薬（ニコチン等）、循環器官用剤（塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、ニトレントジピン、ニソルジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、塩酸マニジピン、塩酸ベニジピン、マレイン酸エナラブリル、塩酸デモカブリル、アラセブリル、塩酸イダブリル、シラザブリル、リシノブリル、カブトブリル、トランドラブリル、ペリンドラブリル、アテノロール、フル酸ビソプロロール、酒石酸メトプロロール、塩酸エルブミン、アテノロール、フル酸ビソプロロール、カルベジロール、塩酸カルベタキソロール、塩酸アロチノロール、塩酸セリブロロール、カルベジロール、塩酸カセオロール、塩酸ベバントロール、バルサルタン、カンデサルタンシレキセチル、ロサタントンカリウム、塩酸クロニジン等）、不整脈用剤（塩酸プロプラノロール、塩酸アルブノロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシチレン、ナドロール、ジソピラミド等）、抗悪性潰瘍剤（シクロフォスファミド、フルオロウラシル、デガフル、塩酸プロカル

10

20

30

40

50

[0 0 4 0]

[0041]

[0042]

[0 0 4 3]

【0043】本発明にかかる粘着剤層において、有機酸類の含有量は特に制限されないが、粘着前層不

に含まれる化合物全量を基準として0.01～20重量%であることが好ましく、0.1～15重量%であることがより好ましく、0.1～10重量%であることが更に好ましい。有機酸の含有量が前記下限値未満であると、有機酸による薬物の皮膚透過性向上効果が不十分となり、他方、前記上限値を超えると皮膚刺激性が増加する傾向にある。

【0044】

本発明の貼付剤の粘着剤層は、上記の粘着基剤、薬物及び必要に応じて配合される有機酸類に加えて、吸収促進剤をさらに含有してもよい。本発明にかかる吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物を用いることができ、具体的には、炭素数6～20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル、アミド、又はエーテル類、芳香族有機酸、芳香族アルコール、芳香族有機酸エステル又はエーテル等が挙げられる。これらの化合物は飽和、不飽和のいずれであってもよく、また、直鎖状、分枝状、環状のいずれでもよい。さらに、本発明においては、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン(Azone)、エイゾン(Azon)e)誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコール脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類(Span系)、ポリソルベート系化合物(Tween系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系化合物(HCO系)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ショ糖脂肪酸エステル類、植物油等を吸収促進剤として用いることができる。これらの吸収促進剤の中でも、カプリル酸、イカプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、乳酸ラウリル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルビネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d-1-カンフル、グリセリンモノカブリレート、グリセリンモノカブレート、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノラウレート、ポリエチングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、HCO-60、ピロチオデカン、オリーブ油が好ましく、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、イソステアリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、グリセリンモノカブリレート、グリセリンモノカブレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ピロチオデカンがより好ましい。これらの吸収促進剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0045】

本発明にかかる吸収促進剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として0.01～20重量%であることが好ましく、0.05～10重量%であることがより好ましく、0.1～5重量%であることが更に好ましい。吸収促進剤の配合量が前記下限値未満であると、吸収促進剤の配合による薬剤の皮膚透過性向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると、浮腫等の皮膚への刺激性が増加する傾向にある。

【0046】

また、本発明にかかる粘着剤層は可塑剤を更に含有してもよい。本発明において用いられる可塑剤としては、具体的には、石油系オイル(パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等)、スクワラン、スクワレン、植物系オイル(オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、ラッカセイ油)、シリコンオイル、液状ゴム(ポリブテン、液状イソプレンゴム)、液状脂肪酸エステル類(ミリスチン酸イソ

10

20

30

40

50

プロピル、ラウリン酸ヘキシル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル等)、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クロタミトン等が挙げられる。これらの可塑剤の中でも、流動パラフィン、液状ポリブテン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシルが特に好ましい。これらの可塑剤は、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いてもよい。

[0 0 4 7]

本発明にかかる可塑剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として 5～70 重量 % であることが好ましく、10～60 重量 % であることがより好ましく、10～50 重量 % であることが更に好ましい。可塑剤の配合量が前記下限値未満であると、可塑剤の配合による貼付剤の凝集力向上効果が不十分となる傾向にあり、他方前記上限値を越えると薬剤の皮膚透過性が不十分となる傾向にある。

10

[0048]

本発明において用いられる粘着付与剤としては、具体的には、ロジン誘導体（ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペニンタエリストールエステル等）、脂環族飽和炭化水素樹脂（アルコンP100（荒川化学工業社製）等）、脂肪族系炭化水素樹脂（クイントンB-170（日本ゼオン社製）等）、テルペン樹脂（クリアロンP-125（ヤスハラケミカル社製）等）、マレイン酸レジン等が挙げられる。これらの中でも、水添ロジンのグリセリンエステル、脂肪族系炭化水素樹脂、テルペン樹脂が好ましく、脂環族飽和炭化水素樹脂が特に好ましい。

20

[0 0 4 9]

本発明にかかる粘着付与剤の配合量は特に制限されないが、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として5～70重量%であることが好ましく、5～60重量%であることがより好ましく、10～50重量%であることが更に好ましい。粘着付与剤の配合量が前記下限値未満であると、粘着付与剤の配合による貼付剤の粘着力向上効果が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を超えると貼付剤を剥離する際の皮膚刺激性が増加する傾向にある。

[0 0 5 0]

また、粘着付与剤として脂環族飽和炭化水素樹脂を用いる場合、高分子（A）～（C）の含有量の合計と粘着付与剤の含有量との重量比が1：3～3：1であることが好ましい。高分子（A）～（C）及び粘着付与剤の各含有量が上記の条件を満たすと、薬物の皮膚透過性と製剤物性の双方がより高められ、さらには粘着力がより高められて貼付性、皮膚刺激性が一層改善された貼付剤が得られる。

30

[0 0 5 1]

更に、本発明においては、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、紫外線吸収剤等を粘着剤に配合することができる。本発明にかかる抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒトロダアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソールが好ましく；

40

充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタンが好ましく；

シグマ、酸化亜鉛、酸化チタニア等の紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体が好ましい。

[0 0 5 2]

上記の抗酸化剤、充填剤、紫外線吸収剤のそれぞれの配合量は特に制限されないが、抗酸化剤、充填剤及び紫外線吸収剤の合計量は、粘着剤層に含まれる化合物全量を基準として0～10重量%であることが好ましく、0～5重量%であることがより好ましく、0～2重量%であることが更に好ましい。

50

【0053】

上記したような組成を有する粘着剤層を支持体上に配置する方法は特に制限されないが、例えば、粘着基剤及び薬物、並びに必要に応じて添加される上記他の成分の混合物を熱融解させ、支持体に塗工することによって、本発明の貼付剤を得ることができる。また、本発明の貼付剤が粘着剤層上に離型紙を更に備える場合には、熱融解させた上記混合物を離型紙に塗工した後、塗工面上に支持体を張り合わせたり、熱融解させた上記混合物を支持体に塗工した後、塗工面上に剥離紙を張り合わせることによって、本発明の貼付剤を得ることができる。更には、上記混合物を熱融解させる代わりに、上記混合物をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させた塗工液を用いることによっても、本発明の貼付剤を得ることができる。

10

【0054】

ここで、本発明の貼付剤は、1層の粘着剤層を備えるものであってもよく、また、薬物の皮膚透過性を損なわない限りにおいて2層以上の粘着剤層を備えるものであってもよい。

【0055】

また、本発明にかかる粘着剤層の膜厚は特に制限されないが、 $20 \sim 200 \mu\text{m}$ であることが好ましい。粘着剤層の膜厚が前記下限値未満であると薬物の皮膚透過性が不十分となる傾向にあり、他方、前記上限値を越えると貼付後に粘着剤が皮膚に付着したまま残存してしまう現象（粘着剤残り）が起りやすくなる傾向にある。

【0056】

さらに、本発明の貼付剤が離型紙を備える場合、かかる離型紙としては、具体的には、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等の剥フィルム、上質紙とポリオレフィンとのラミネートフィルム等が挙げられる。これらの剥離紙においては、粘着剤層と接触する側の面にシリコーン処理を施すと、貼付剤から離型紙を剥離する際の作業容易性が高められるので好ましい。

20

【0057】

【実施例】

以下、実施例及び比較例に基づき本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。

【0058】

【実施例1】

メシル酸ペルゴリド、酢酸ナトリウム、及び流動パラフィンを乳鉢に取り十分に混合した。この混合物を、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（高分子（A））、メタアクリル酸アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体（高分子（B））、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体（オイドメギットE、高分子（C））、脂環族飽和炭化水素樹脂及びトルエンからなる混合液に加え粘着剤層用塗工液を調製した。得られた塗工液中の各成分の含有量（トルエンを除く）と高分子（A）の含有量を基準とした値）、高分子（A）、（B）の含有量の合計、高分子（A）の含有量と高分子（C）の含有量との重量比を表1に示す。

30

【0059】

次に、得られた塗工液をポリエチレンテレフタレート製離型紙上に塗布し、溶剤を乾燥除去して粘着剤層を成膜した。さらに、支持体としてのポリエステル製織布を粘着剤層に張り合わせて目的の貼付剤を得た。

40

【0060】

【実施例2～3、比較例1～10】

実施例2～3及び比較例1～10においては、それぞれ粘着剤層用塗工液の組成を表1、2に示す通りとしたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製した。

【0061】

なお、比較例5～10においては、アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル共重合体の代わりに、カルボキシル基を有するアクリル系高分子（D U R O - T A K 8 7 - 2 2 8 7）又は水酸基を有するアクリル系高分子（D U R O - T A K 8 7 - 2 8 5 2）を用いた

50

(以下、これらのアクリル系高分子を高分子（D）という）。表2中には、高分子（A）、（D）の合計、並びに（A）と（D）との重量比を示した。

【0062】

(皮膚透過性試験)

実施例1～3及び比較例1～10で得られた各貼付剤を用いて以下の試験を行った。

【0063】

先ず、ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター側層として、37℃の温水を外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。次に、皮膚の角質層側に貼付剤（製剤適用面積5cm²）を貼付し、レセプター層として生理食塩水を用いて5ml/h^rで2時間毎に24時間までレセプター溶液をサンプリングし、その流量を測定すると共に、高速液体クロマトグラフィーを用いて薬物濃度を測定した。得られた測定値から1時間当たりの薬物透過速度を算出し、定常状態における皮膚の単位面積当たりの薬物透過速度を求めた。試験開始から24時間までの間に得られた薬物透過速度の最大値（最大皮膚透過速度）を表1、2に示す。

10

【0064】

(製剤物性試験)

実施例1～3及び比較例1～10の各貼付剤について、粘着剤層の粘着性、凝集性及び安定性を評価した。粘着性の評価試験はプローブタックテスター及びピール試験機により行った。また、凝集性の評価試験はクリープ測定機により行った。また、安定性は、40℃で6ヶ月間保存した貼付剤について上述の粘着性評価試験を行うことで評価した。これらの製剤物性の評価は、以下の基準：

20

A：非常によい

B：よい

C：悪い

に基づいて行った。得られた結果を表1、2に示す。

【0065】

【表1】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
(A) オキシ-イソブジースチレン共重合体	12.87	10.01	7.15	14.3	21.5	16.7	7.2
(B) アクリル酸-2-エチルヘキサリ	1.43	4.29	7.15	-	2.4	7.2	16.7
(C) メタクリル酸チル・メタクリル酸アセチル ・メタクリル酸・メチアミノエチル 共重合体	9.6	9.6	9.6	9.6	-	-	-
組成 [重量%]							
脂環族炭化水素樹脂	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
流動パラフィン	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
酢酸ナトリウム	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
酢酸	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
メチル酸ベニゴリト	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
(A), (B) の合計[重量%]	14.3	14.3	14.3	14.3	23.9	23.9	23.9
(A) と(B)との重量比	9:1	7:3	5:5	10:0	9:1	7:3	3:7
最大皮膚透過速度 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$]	19.6	17.0	14.8	14.0	8.6	7.0	3.6
製剤物性	粘着性	B	A	C	B	A	B
	凝聚性	A	A	A	C	B	C
	安定性	A	A	A	-	A	-

【02066】

10

20

30

40

		比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8	比較例 9	比較例 10
(A)	ステレノイプレン-スチレン共重合体	12.9	10.0	7.15	12.9	10.0	7.15
(B)	アクリル酸-2-エチルヘキサル ・酢酸ビニル共重合体	-	-	-	-	-	-
(C)	メタクリル酸メチル・メタクリル酸アクリル ・メタクリリ酸ソルビ酸ジメチアミノエチル 共重合体	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6	9.6
(D)	DURO-TAK87-2287	-	-	-	1.4	4.3	7.15
(DURO-TAK87-2852)	1.4	4.3	7.15	-	-	-	-
組成 [重量%]							
	脂環族炭化水素樹脂	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	流動パラフィン	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	酢酸ナトリウム	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
	酢酸	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
	メタ酸ペルゴリド*	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
	(A), (D)の合計[重量%]	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3	14.3
	(A)と(D)との重量比	9:1	7:3	5:5	9:1	7:3	5.5
最大皮膚透過速度[$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$]							
	7.0	4.4	3.0	8.6	6.8	5.0	
製剤物性		粘着性	B	C	B	C	C
		凝集性	C	C	C	C	C
		安定性	-	-	-	-	-

10

20

30

40

【0067】

【実施例4、比較例11～13】

実施例4及び比較例11～13においては、それぞれ薬物としてメシル酸ペルゴリドを用い、粘着剤層用塗工液の組成を表3に示す通りとしたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製した。

【0068】

次に、得られた各貼付剤について、実施例1と同様にして薬物の皮膚透過性及び製剤物性を評価した。得られた結果を表3に示す。

【0069】

【実施例5、比較例14～16】

50

実施例 5 及び比較例 14～16においては、それぞれ薬物としてニフェジピンを用い、粘着剤層用塗工液の組成を表3に示す通りとしたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製した。

【0070】

次に、得られた各貼付剤について、実施例1と同様にして薬物の皮膚透過性及び製剤物性を評価した。得られた結果を表3に示す。

【0071】

【表3】

		実施例 4	比較例 11	比較例 12	比較例 13	実施例 5	比較例 14	比較例 15	比較例 16
組成 [重量%]	(A) スチレン-イソブチースチレン共重合体	15.0	20.0	22.5	-	15.0	20.0	22.5	-
	(B) アクリル酸-2-エチルヘキサノン共重合体 ・酢酸ビニル共重合体	15.0	20.0	-	22.5	15.0	20.0	-	22.5
	(C) メタクリル酸メチル・メタクリル酸アクリロニカル 共重合体	10.0	-	17.5	17.5	10.0	-	17.5	17.5
	脂環族炭化水素樹脂	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	流動バフライ	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	メタル酸ベロゴリト	5	5	5	5	-	-	-	-
	ニフェジビン	-	-	-	-	5	5	5	5
	(A), (B) の合計 [重量%]	30.0	40.0	22.5	22.5	30.0	40.0	22.5	22.5
	(A) と (B) の重量比	5:5	5:5	10:0	0:10	5:5	5:5	10:0	0:10
最大皮膚透過速度 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$]	1.5	0.3	0.7	0.5	3.2	0.2	0.8	0.3	
製剤物性	粘着性	A	B	C	C	A	B	C	C
	凝聚性	A	B	C	C	A	B	C	C
	安定性	A	-	-	-	A	-	-	-

【0072】

【実施例6、比較例17～19】

実施例6及び比較例17～19においては、それぞれ薬物としてニトレンジピンを用い、粘着剤層用塗工液の組成を表4に示す通りとしたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製した。

10

20

30

40

50

【0073】

次に、得られた各貼付剤について、実施例1と同様にして薬物の皮膚透過性及び製剤物性を評価した。得られた結果を表4に示す。

【0074】

[実施例7、比較例20～22]

実施例7及び比較例20～22においては、それぞれ薬物としてインドメタシンを用い、粘着剤層用塗工液の組成を表3に示す通りとしたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を作製した。

【0075】

次に、得られた各貼付剤について、実施例1と同様にして薬物の皮膚透過性及び製剤物性を評価した。得られた結果を表4に示す。 10

【0076】

【表4】

		実施例 6	比較例 17	比較例 18	比較例 19	実施例 7	比較例 20	比較例 21	比較例 22
(A)	スチレーンイソブチレン-スチレン共重合体	15.0	20.0	22.5	-	15.0	20.0	22.5	-
(B)	アクリル酸-2-エチルヘキシル ・酢酸ビニル共重合体	15.0	20.0	-	22.5	15.0	20.0	-	22.5
(C)	メタクリル酸メチル・メタクリル酸ブチル ・メタクリル酸ソルボン酸ジメチルミノエチル 共重合体	10.0	-	17.5	17.5	10.0	-	17.5	17.5
組成 [重量%]	脂環族炭化水素樹脂	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	流動パラフィン	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	二トクシーピン	5	5	5	5	-	-	-	-
	イソドメタシン	-	-	-	-	5	5	5	5
(A), (B)の合計[重量%]		30.0	40.0	22.5	22.5	30.0	40.0	22.5	22.5
(A)と(B)との重量比		5:5	5:5	10:0	0:10	5:5	5:5	10:0	0:10
最大皮膚透過速度 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$]		1.3	0.1	0.1	0.1	5.8	1.0	1.2	0.9
製剤物性	粘着性	A	B	C	C	A	B	C	C
	凝集性	A	B	C	C	A	B	C	C
	安定性	A	-	-	-	A	-	-	-

【0077】

【発明の効果】

以上説明した通り、本発明の貼付剤によれば、薬物の皮膚吸収性と製剤物性との双方を高水準で達成することが可能となる。従って、本発明の貼付剤は、薬物を経皮投与する際に非常に有用である。

10

20

30

40

50

フロントページの続き(51) Int. Cl.⁷A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/32

F I

A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/32

テーマコード(参考)

(72)発明者 利光 新太

茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内

(72)発明者 肥後 成人

茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内

F ターム(参考) 4C076 AA72 AA74 BB31 CC01 CC11 CC13 DD41N EE03A EE08A EE10A
EE13 EE48A FF34 FF68
4C086 AA01 AA02 BC15 BC26 CB20 MA02 MA05 MA32 MA63 NA02
NA06 NA10 NA11 ZA07 ZA08 ZA15 ZA36